



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 31/70</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 99/25365</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 27 mai 1999 (27.05.99)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR98/02436 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 16 novembre 1998 (16.11.98) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 97/14358 17 novembre 1997 (17.11.97) FR <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR). <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> PETIT, Francis [FR/FR]; 111, rue Jules Ferry, F-92700 Colombes (FR). VACHERON, Françoise [FR/FR]; 54, avenue Jean Jaurès, F-75019 Paris (FR). <b>(74) Mandataire:</b> TONNELIER, Marie-José; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
<b>(54) Title:</b> USE OF KETOLIDES FOR PREPARING ARTERIAL THROMBOTIC COMPLICATIONS RELATED TO ATHEROSCLEROSIS <b>(54) Titre:</b> UTILISATION DES KETOLIDES POUR PREVENIR LES COMPLICATIONS THROMBOTIQUES ARTERIELLES LIEES A L'ATHEROSCLEROSE <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns a novel therapeutic application of ketolides for preparing pharmaceutical compositions for preventing arterial thrombotic complications related to atherosclerosis.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>L'invention a pour objet une nouvelle application thérapeutique des kétolides. L'invention a pour objet l'utilisation des kétolides pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.</p>		

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

## UTILISATION DES KETOLIDES POUR PREVENIR LES COMPLICATIONS THROMBOTIQUES ARTERIELLES LIEES A L'ATHEROSCLEROSE

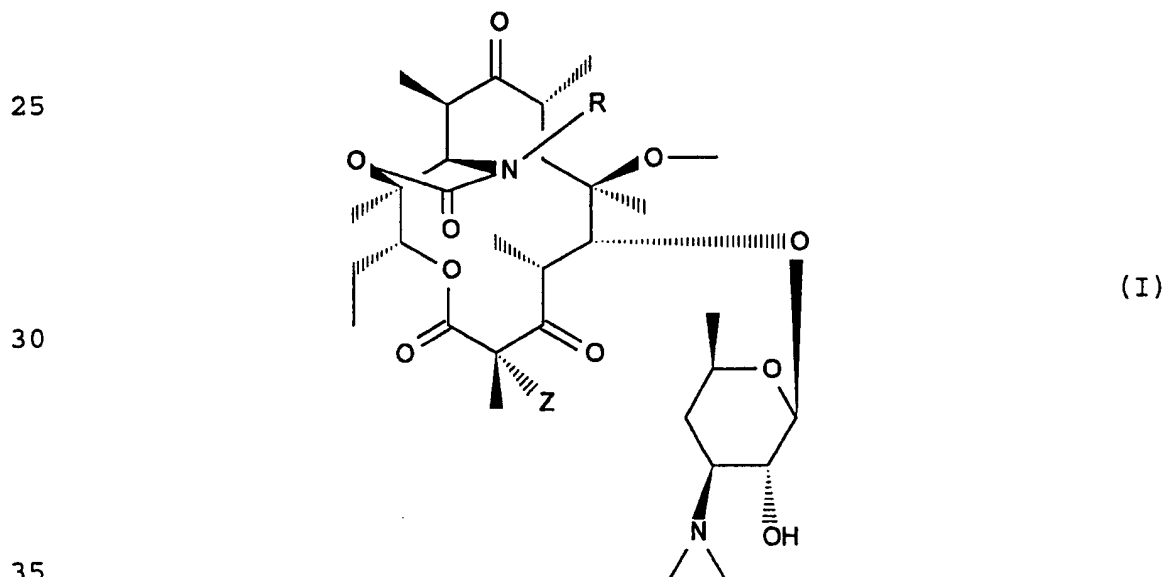
La présente invention concerne une nouvelle application  
5 thérapeutique des kétolides.

L'invention a pour objet l'utilisation des kétolides et  
de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la prépara-  
tion de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les  
complications thrombotiques artérielles liées à l'athéro-  
10 sclérose.

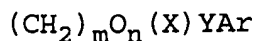
On appelle kétolide les dérivés de l'érythromycine  
dépourvues du cladinose en position 3. Ces produits présen-  
tent des propriétés antibiotiques (Antimicrobial Agents and  
Chemotherapy 1997, Vol. 41, p. 2149 à 2158, ou 1997 vol. 41,  
15 p. 454 à 459 ou Lettre de l'infectiologue 1997, vol. 12,  
p. 46 à 54.

Les kétolides sont également décrits par exemple dans  
les brevets européens 0487411, 596802, 606024, 614905,  
676409, 680967, 799833 et la demande de brevet international  
20 WO 9825942.

Parmi les kétolides préférés de l'invention, on peut  
citer les composés de formule (I) :



dans laquelle R représente un radical



dans lequel m représente le nombre 0 ou 1,

n représente le nombre 0 ou 1,

5 X représente un radical  $(\text{NH})_a$ ,  $\text{CH}_2$  ou  $\text{SO}_2$  avec a représentant le nombre 0 ou 1,

Y représente un radical  $(\text{CH}_2)_b - (\text{CH}=\text{CH})_c - (\text{CH}_2)_d$   
avec  $c = 0$  ou 1,  $b + c + d \leq 8$ ,

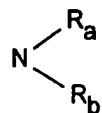
Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

10 Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué.

Le radical aryle peut être un radical phényle ou naphthyle.

Le radical hétérocyclique substitué ou non peut être le  
15 radical thiényle, furyle, pyröyle, thiazöyle, oxazolöyle, imidazolöyle, par exemple le radical 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazolöyle, thiadiazöyle, pyrazöyle ou isopyrazöyle, un radical pyridöyle, pyrimidöyle, pyridazinöyle ou pyrazinöyle, ou encore un radical indöyle benzofurannöyle, benzothiazöyle ou  
20 quinoléinöyle.

Ces radicaux aroles peuvent comporter un ou plusieurs groupements choisis dans le groupe constitué par les radicaux hydroxöyle, les atomes d'halogène, les radicaux  $\text{NO}_2$ , les radicaux  $\text{C}\equiv\text{N}$ , les radicaux alkyle, alkénöyle ou alkynöyle,  
25 0-alkyle, 0-alkénöyle ou 0-alkynöyle, S-alkyle, S-alkénöyle ou S-alkynöyle et N-alkyle, N-alkénöyle ou N-alkynöyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, le radical



,  $\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  identiques ou différents, représentant

30 un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, le radical

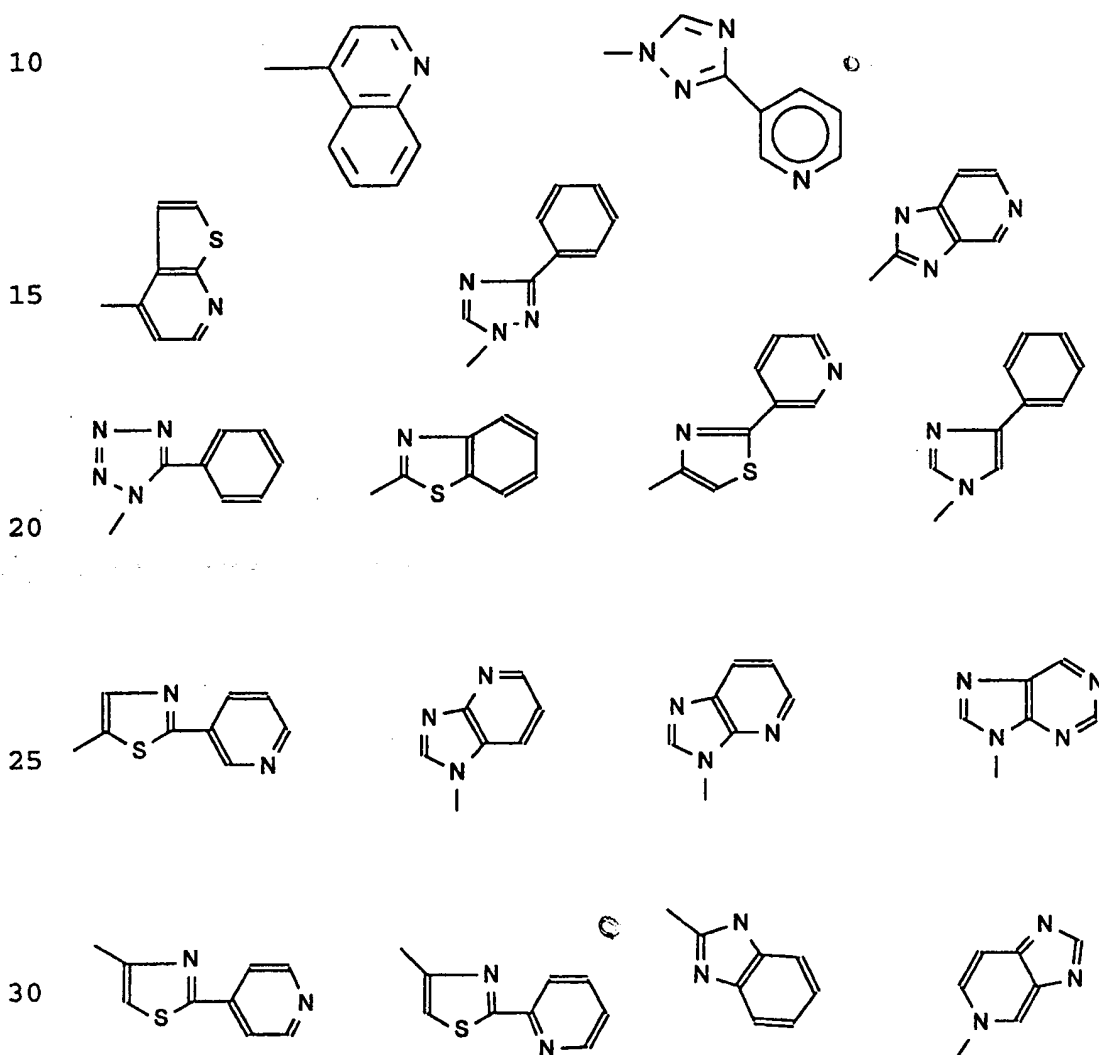
O

||

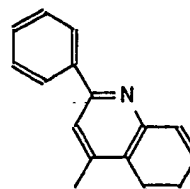
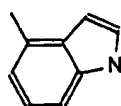
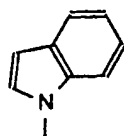
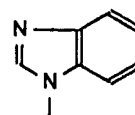
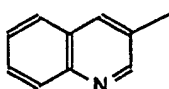
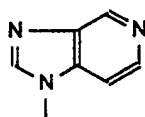
-C- $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_3$  représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à

12 atomes de carbone, ou un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carboxyliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéro-atomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessous.

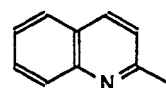
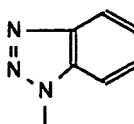
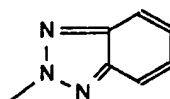
Comme hétérocycle préféré, on peut citer entre autres



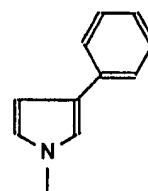
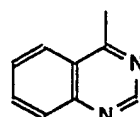
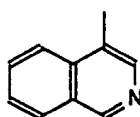
5



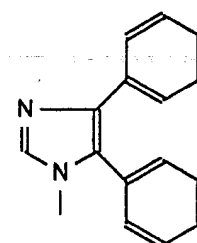
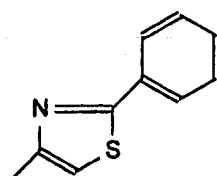
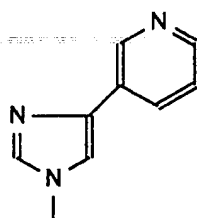
10



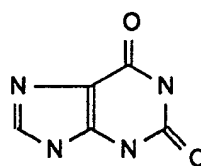
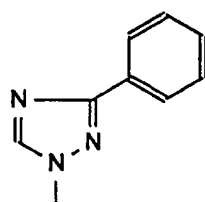
15



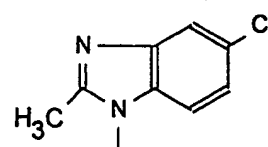
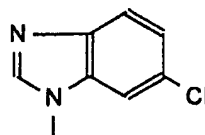
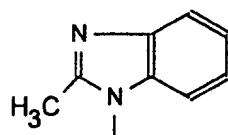
20



25



30



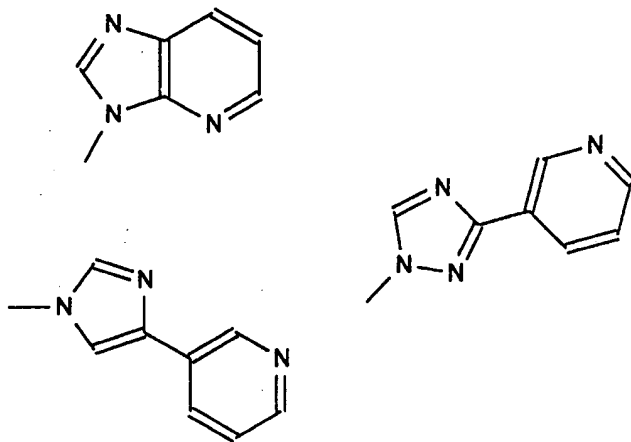
35

et les radicaux hétérocycliques envisagés dans les demandes de brevets européens 487411, 596802, 676409 et 680967. Ces radicaux hétérocycliques préférés peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements fonctionnels.

- 5 Hal représente de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, malique, tartrique, méthanesulfonique, 10 benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, et spécialement les acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfonique.

Le radical aryle est de préférence un radical arylhétérocyclique. Parmi les kétolides préférés, on peut citer les composés dans lesquels Ar représente un radical



15

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés de formule (I) dont les noms suivent : la 11,12-didéoxy-3-de [(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl-3-oxo 12,11([oxycarbonyl 20 [[[(2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]] érythromycine (composé P) décrit dans la demande de brevet W0 9825942 à l'exemple 2 ou bien la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 25 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino) érythromycine (composé P<sub>1</sub>) décrit dans le brevet EP 680967 à l'exemple 35, ou bien

la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-  
alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-  
12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)  
butyl)imino))-érythromycine(isomère A)(composé P<sub>2</sub>) décrit  
5 dans le brevet EP 799833 à l'exemple 3, ou encore la  
11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-  
L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-  
(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)  
butyl)imino))-érythromycine (composé P<sub>3</sub>) décrit dans le  
10 brevet EP 680967 à l'exemple 34.

Parmi les kétolides particulièrement intéressants, on  
peut citer les produits des brevets européens 676409, 680967  
et 799833.

Les kétolides présentent une activité antiagrégante  
15 plaquettaire et antithrombotique comme le montrent les  
résultats obtenus dans la partie expérimentale exposée ci-  
après.

L'invention a donc pour objet les compositions  
pharmaceutiques destinées à la prévention des complications  
20 artérielles comme les accidents vasculaires cérébraux,  
l'infarctus du myocarde et l'angor instable consécutifs à  
l'athérosclérose.

L'agent infectieux *Clamidia pneumoniae* paraît jouer un  
rôle dans le développement de l'athérosclérose chez l'homme.

25 Les kétolides sont actifs contre *Clamidia pneumoniae*.

De ce fait, les propriétés antiinfectieuses contre  
*Clamidia pneumoniae* jointes à leur activité antiagrégante  
plaquettaire permettent leur utilisation pour s'opposer au  
développement de l'athérosclérose et des complications throm-  
30 botiques.

L'invention a également pour objet les compositions  
pharmaceutiques renfermant un kétolide défini précédemment  
destinées à prévenir les complications thrombotiques arté-  
rielles liées à l'athérosclérose.

35 Ces compositions peuvent être administrées par voie  
bucale, rectale, parentérale ou par voie locale en applica-  
tion topique sur la peau et les muqueuses mais la voie  
d'administration est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, telles que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants et les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinées à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'infection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être par exemple comprise entre 50 et 600 mg par jour par voie orale chez l'adulte pour le produit P, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> ou P<sub>3</sub>.

#### ETUDE PHARMACOLOGIQUE

25

##### AGREGATION PLAQUETTAIRE IN VITRO.

###### Principe

L'agrégation plaquettaire est mesurée selon la méthode turbidimétrique inspirée de Born [1] en détectant la transmission optique à travers un plasma riche en plaquettes (PRP) auquel un agent agrégant a été ajouté. Lorsque les plaquettes agrègent, le plasma s'éclaircit et la transmission optique augmente.

###### Préparation du plasma riche en plaquettes

Le sang est prélevé (3 tubes par lapin) par ponction cardiaque chez un lapin, dans des tubes contenant du citrate de sodium. Pour obtenir le plasma riche en plaquettes (PRP), les tubes sont centrifugés à 160 g pendant 10 minutes. Les

surnageants sont recueillis (PRP) et le culot est remis à centrifuger à 2000 g pendant 15 minutes pour obtenir le plasma pauvre en plaquettes (PPP). Par dilution avec le PPP, le PRP est ajusté à une concentration de 300 000 plaquettes par  $\text{mm}^3 \pm 10\%$ . Le comptage est effectué à l'aide du compteur Coulter ZM.

#### Agrégation

Des tubes contenant 320  $\mu\text{l}$  de PRP sont mis à incuber à  $+37^\circ\text{C}$  pendant 30 minutes dans les puits de préincubation.

10 L'agrégomètre est étalonné avec le PPP pour une transmission optique de 100% correspondant à une agrégation complète et avec le PRP issu du même lapin pour une transmission optique de 0% correspondant à l'absence d'agrégation.

15 Le produit à étudier P est ajouté sous un volume de 40  $\mu\text{l}$ . Après 2 minutes d'incubation, l'agent agrégant (ADP 10  $\mu\text{M}$ , Arachidonate de sodium 0,2mM ou collagène 20 %g/ml) est ajouté sous un volume de 40  $\mu\text{l}$ . L'agrégation commence immédiatement et peut être visualisée sur l'imprimante.

20 Sur le tracé obtenu, la hauteur de la courbe d'agrégation est mesurée en cm à partir de la ligne de base avant addition de l'agent agrégant puis traduite en mVolts ( $=1/\text{DO}$ ) en utilisant la formule  $10 \text{ mV} = 2,5 \text{ cm}$ .

[1] - Born G.V.R., Agregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, Nature, 1962, 194, 927.

Les résultats obtenus sont les suivants :

#### Effet du produit P sur l'agrégation plaquettaire in vitro - Comparaison avec l'aspirine.

30

35

% d'inhibition de l'agrégation induite par l'acide arachidonique +			
	Concentrations	Produit P *	Aspirine **
5	$10^{-7}M$	7	-
	$10^{-6}M$	42	8
	$10^{-5}M$	73	13
	$5 \times 10^{-5}M$	-	85
	$10^{-4}M$	90	100

10 + Les plaquettes de lapin sont mises en présence du produit à différentes concentrations puis l'acide arachidonique est ajouté à la concentration de 0,2 mM.

\* n = 2 lapins

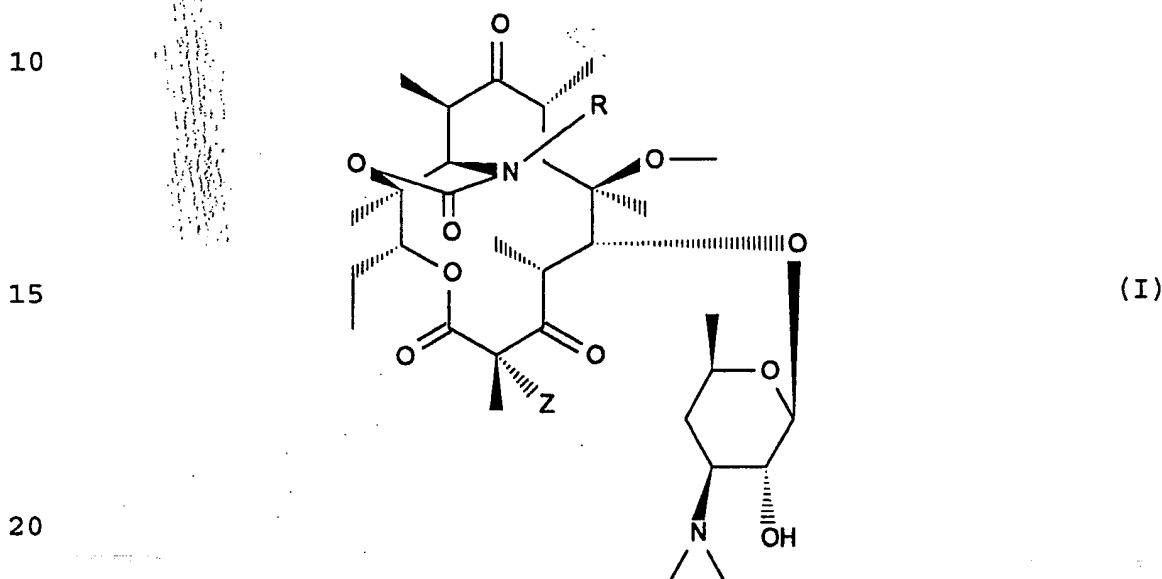
\*\* n = 4 lapins sauf pour la concentration  $5 \times 10^{-5}M$  où n = 2.

15

Les produits préférés  $P_1$ ,  $P_2$  et  $P_3$  cités ci-dessus présentent aussi une bonne activité sur ce test d'agrégation plaquettaire in vitro.

REVENDICATIONS

- 1.- Utilisation des kétolides et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.
- 2.- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le kétolide répond à la formule (I) :



dans laquelle R représente un radical



- dans lequel m représente le nombre 0 ou 1,  
 n représente le nombre 0 ou 1,  
 X représente un radical  $(\text{NH})_a$ ,  $\text{CH}_2$  ou  $\text{SO}_2$  avec a  
 30 représentant le nombre 0 ou 1,  
 Y représente un radical  $(\text{CH}_2)_b - (\text{CH}=\text{CH})_c - (\text{CH}_2)_d$   
 avec  $c = 0$  ou 1,  $b + c + d \leq 8$ ,  
 Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,  
 Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle  
 35 éventuellement substitué.

- 3.- Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le kétolide est la 11,12-didéoxy-3-de [(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-

O-méthyl-3-oxo 12,11([oxycarbonyl [[[2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]] érythromycine.

4.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le kétolide est la 11,12-didéoxy-  
5 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyrano-  
syl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-  
pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino)  
érythromycine.

5.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à  
10 3, caractérisée en ce que kétolide est la 11,12-didéoxy-3-  
de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-  
ribohexopyranosyl)oxy)-2-fluoro-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-  
(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)  
butyl)imino))-érythromycine(isomère A)

15 6.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à  
3, caractérisée en ce que kétolide est la 11,12-didéoxy-3-  
de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-  
ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-  
(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)  
20 butyl)imino))-érythromycine

7.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à  
6, caractérisée en ce que kétolide est administré par voie  
orale à une dose comprise entre 50 et 600 mg par jour.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02436

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL-UCLAF) 8 November 1995 cited in the application ---	
A	EP 0 676 409 A (ROUSSEL-UCLAF) 11 October 1995 cited in the application ---	
A	H. JOHNSON ET AL.: "Effects of some antibiotics on platelet function in vitro and in vivo." THROMB. RES., vol. 11, no. 2, 1977, pages 237-252, XP002068932 ---	
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 1999

Date of mailing of the international search report

30/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02436

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>S. CRONBERG ET AL.: "Investigations on the effect of antimicrobial drugs on platelet aggregation in vitro and ex vivo."</p> <p>FOLIA HAEMATOL.,</p> <p>vol. 111, no. 6, 1984, pages 725-734,</p> <p>XP002068933</p> <p>-----</p>	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02436

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 680967	A	08-11-1995	FR 2719587 A	10-11-1995
			AP 558 A	07-11-1996
			AT 172203 T	15-10-1998
			AU 684027 B	27-11-1997
			AU 2449995 A	29-11-1995
			BG 100951 A	29-08-1997
			BR 9507700 A	19-08-1997
			CA 2189271 A	09-11-1995
			CN 1151746 A	11-06-1997
			CZ 9603214 A	13-08-1997
			DE 69505296 D	19-11-1998
			ES 2122472 T	16-12-1998
			FI 964395 A	31-10-1996
			WO 9529929 A	09-11-1995
			HU 75698 A	28-05-1997
			JP 8053489 A	27-02-1996
			LV 11739 A	20-04-1997
			LV 11739 B	20-08-1997
			NO 964654 A	04-11-1996
			NZ 285416 A	27-07-1997
			PL 317071 A	03-03-1997
			SI 680967 T	28-02-1999
			SK 140296 A	08-04-1998
			US 5635485 A	03-06-1997
			ZA 9503501 A	02-05-1996
EP 676409	A	11-10-1995	FR 2718450 A	13-10-1995
			AP 587 A	29-04-1997
			AU 684939 B	08-01-1998
			AU 2310795 A	30-10-1995
			BG 61916 B	30-09-1998
			BG 100150 A	28-06-1996
			BR 9506147 A	16-04-1996
			CA 2164638 A	19-10-1995
			CN 1126997 A	17-07-1996
			CZ 9503223 A	14-08-1996
			FI 955913 A	08-12-1995
			WO 9527720 A	19-10-1995
			GB 2288174 A	11-10-1995
			HR 950217 A	31-08-1997
			HU 73772 A, B	30-09-1996
			JP 7278177 A	24-10-1995
			LV 11182 A	20-04-1996
			LV 11182 B	20-04-1997
			MD 663 F	31-01-1997
			NO 954942 A	07-02-1996
			NZ 284498 A	27-07-1997
			PL 311871 A	18-03-1996
			SK 154695 A	01-10-1996
			US 5656607 A	12-08-1997
			US 5760233 A	02-06-1998
			ZA 9502059 A	13-03-1996

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De .de Internationale No  
PCT/FR 98/02436

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 6 A61K31/70		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL-UCLAF) 8 novembre 1995 cité dans la demande	
A	EP 0 676 409 A (ROUSSEL-UCLAF) 11 octobre 1995 cité dans la demande	
A	H. JOHNSON ET AL.: "Effects of some antibiotics on platelet function in vitro and in vivo." THROMB. RES., vol. 11, no. 2, 1977, pages 237-252, XP002068932	
	-/--	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe         </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  22 mars 1999		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  30/03/1999
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Klaver, T

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De .de Internationale No

PCT/FR 98/02436

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités. avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>S. CRONBERG ET AL.: "Investigations on the effect of antimicrobial drugs on platelet aggregation in vitro and ex vivo."</p> <p>FOLIA HAEMATOL., vol. 111, no. 6, 1984, pages 725-734, XP002068933</p> <p>-----</p>	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Organisation Internationale No

PCT/FR 98/02436

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 680967	A	08-11-1995	FR 2719587 A	10-11-1995
			AP 558 A	07-11-1996
			AT 172203 T	15-10-1998
			AU 684027 B	27-11-1997
			AU 2449995 A	29-11-1995
			BG 100951 A	29-08-1997
			BR 9507700 A	19-08-1997
			CA 2189271 A	09-11-1995
			CN 1151746 A	11-06-1997
			CZ 9603214 A	13-08-1997
			DE 69505296 D	19-11-1998
			ES 2122472 T	16-12-1998
			FI 964395 A	31-10-1996
			WO 9529929 A	09-11-1995
			HU 75698 A	28-05-1997
			JP 8053489 A	27-02-1996
			LV 11739 A	20-04-1997
			LV 11739 B	20-08-1997
			NO 964654 A	04-11-1996
			NZ 285416 A	27-07-1997
			PL 317071 A	03-03-1997
			SI 680967 T	28-02-1999
			SK 140296 A	08-04-1998
			US 5635485 A	03-06-1997
			ZA 9503501 A	02-05-1996
EP 676409	A	11-10-1995	FR 2718450 A	13-10-1995
			AP 587 A	29-04-1997
			AU 684939 B	08-01-1998
			AU 2310795 A	30-10-1995
			BG 61916 B	30-09-1998
			BG 100150 A	28-06-1996
			BR 9506147 A	16-04-1996
			CA 2164638 A	19-10-1995
			CN 1126997 A	17-07-1996
			CZ 9503223 A	14-08-1996
			FI 955913 A	08-12-1995
			WO 9527720 A	19-10-1995
			GB 2288174 A	11-10-1995
			HR 950217 A	31-08-1997
			HU 73772 A, B	30-09-1996
			JP 7278177 A	24-10-1995
			LV 11182 A	20-04-1996
			LV 11182 B	20-04-1997
			MD 663 F	31-01-1997
			NO 954942 A	07-02-1996
			NZ 284498 A	27-07-1997
			PL 311871 A	18-03-1996
			SK 154695 A	01-10-1996
			US 5656607 A	12-08-1997
			US 5760233 A	02-06-1998
			ZA 9502059 A	13-03-1996

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2001-523644  
(P2001-523644A)

(43) 公表日 平成13年11月27日 (2001. 11. 27)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	特許出願 (参考)
A 6 1 K 31/7048		A 6 1 K 31/7048	4 C 0 5 7
A 6 1 P 7/02		A 6 1 P 7/02	4 C 0 8 6
9/00		9/00	
// C 0 7 H 17/08		C 0 7 H 17/08	B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2000-520798(P2000-520798)  
 (86) (22) 出願日 平成10年11月16日 (1998. 11. 16)  
 (85) 翻訳文提出日 平成12年5月16日 (2000. 5. 16)  
 (86) 国際出願番号 P C T / F R 9 8 / 0 2 4 3 6  
 (87) 国際公開番号 W O 9 9 / 2 5 3 6 5  
 (87) 国際公開日 平成11年5月27日 (1999. 5. 27)  
 (31) 優先権主張番号 9 7 / 1 4 3 5 8  
 (32) 優先日 平成9年11月17日 (1997. 11. 17)  
 (33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 ヘキスト・マリオン・ルセル  
 フランス国92800ピュトー、テラス・ベリ  
 ニ、1  
 (72) 発明者 フランシス プティ  
 フランス国 エフ92700 コロンブ、リュ  
 ジュール フェリー、111  
 (72) 発明者 フランソワ ヴァシュロン  
 フランス国 エフ75019 パリ、アヴニュ  
 ジャン ジョレス、54  
 (74) 代理人 弁理士 倉内 基弘 (外1名)  
 Fターム(参考) 4C057 BB02 CC03 DD01 KK13  
 4C086 AA01 AA02 EA04 MA01 MA52  
 ZA36 ZA45

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アテローム性動脈硬化症と結びついた動脈血栓合併症を予防するための製薬組成物の製造のための  
 のケトリドの使用

## (57) 【要約】

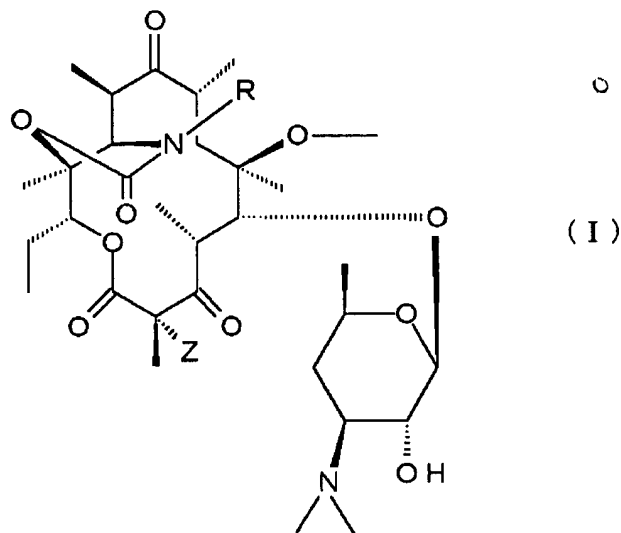
本発明は、ケトリドの新規の治療用途に関する。本発明は、アテローム性動脈硬化症と結びついた動脈血栓合併症を予防するための製薬組成物の製造のためにケトリドを使用することに関する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 アテローム性動脈硬化症と結びついた動脈血栓合併症を予防するための製薬組成物の製造のための、ケトリド及びその製薬上許容できる塩の使用。

【請求項2】 前記ケトリドが次式 (I) :

## 【化1】



ここで、Rは基 $(CH_2)_m O_n (X) Y A r$

(ここで、mは数0又は1を表わし、

nは数0又は1を表わし、

Xは基 $(NH)_a$ 、 $CH_2$ 又は $SO_2$ を表わし、ここでaは数0又は1を表わし、

Yは基 $(CH_2)_b - (CH=CH)_c - (CH_2)_d$ を表わし、ここでcは0又は1であり、 $b + c + d$ は8以下であり、

A rは随意に置換されたアリール又はヘテロアリール基を表わす)を表わし、

Zは水素又はハロゲン原子を表わす)

に相当することを特徴とする、請求項1記載の使用。

【請求項3】 ケトリドが11, 12-ジデオキシ-3-デ [(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキサピラノシル)オキシ] -6-O-メチル-3-オキソ-12, 11- [オキシカルボニル- [

[2-[4-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-1-イル]エトキシ]メチル]イミノ]エリスロマイシンであることを特徴とする、請求項1又は2記載の使用。

【請求項4】 ケトリドが11, 12-ジデオキシ-3-デ[(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキソピラノシル)オキシ]-6-O-メチル-3-オキソ-12, 11-[オキシカルボニル-[4-[3-(3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]ブチル]イミノ]エリスロマイシンであることを特徴とする、請求項1~3のいずれかに記載の使用。

【請求項5】 ケトリドが11, 12-ジデオキシ-3-デ[(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキソピラノシル)オキシ]-2-フルオール-6-O-メチル-3-オキソ-12, 11-[オキシカルボニル-[4-[4-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]イミノ]エリスロマイシン(A異性体)であることを特徴とする、請求項1~3のいずれかに記載の使用。

【請求項6】 ケトリドが11, 12-ジデオキシ-3-デ[(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキソピラノシル)オキシ]-6-O-メチル-3-オキソ-12, 11-[オキシカルボニル-[4-[4-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]イミノ]エリスロマイシンであることを特徴とする、請求項1~3のいずれかに記載の使用。

【請求項7】 ケトリドを1日当たり50~600mgの範囲の薬量で経口投与することを特徴とする、請求項1~6のいずれかに記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、ケトリドの新規の治療用途に関する。

本発明は、アテローム性動脈硬化症と結びついた動脈血栓合併症を予防するための製薬組成物の製造のためにケトリド及びその製薬上許容できる塩を使用することに関する。

## 【0002】

用語「ケトリド」とは、3位のクラジノースがないエリスロマイシン誘導体を意味する。これらの物質は抗生特性を有する（「Antimicrobial Agents and Chemotherapy」1997年、第41巻、第2149～2158頁若しくは1997年、第41巻、第454～459頁、又は「Lettre de l'infectiologue」1997年、第12巻、第46～54頁）。

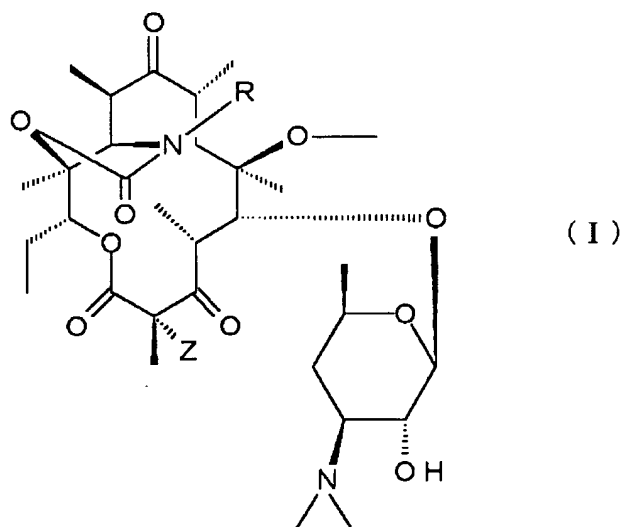
## 【0003】

ケトリドはまた、例えばヨーロッパ特許公開第0487411号、同第596802号、同第606024号、同第614905号、同第676409号、同第680967号及び同第799833号並びに国際出願公開WO98/25942号パンフレットにも記載されている。

## 【0004】

本発明の好ましいケトリドの中では、次式（I）：

## 【化2】



ここで、Rは基 $(CH_2)_m O_n (X) Y A r$

(ここで、mは数0又は1を表わし、

nは数0又は1を表わし、

Xは基 $(NH)_a$ 、 $CH_2$ 又は $SO_2$ を表わし、ここでaは数0又は1を表わし、

Yは基 $(CH_2)_b - (CH=CH)_c - (CH_2)_d$ を表わし、ここでcは0又は1であり、 $b + c + d$ は8以下であり、

A rは随意に置換されたアリール又はヘテロアリール基を表わす)  
を表わし、

Zは水素又はハロゲン原子を表わす)  
の化合物を挙げることができる。

#### 【0005】

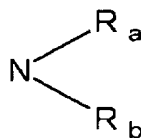
アリール基は、フェニル又はナフチル基であることができる。

置換又は非置換ヘテロアリール基は、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル若しくはオキサゾリル基、イミダゾリル基(例えば4-(3-ピリジル)-1H-イミダゾリル基)、チアジアゾリル、ピラゾリル若しくはイソピラゾリル基、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル若しくはピラジニル基、又はインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチアジリル若しくはキノリニル基であることができる。

#### 【0006】

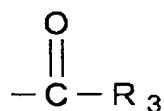
これらのアリール基は、以下のものより成る群から選択される1種以上の基を含有することができる：ヒドロキシル基；ハロゲン原子； $NO_2$ 基；CN基；12個までの炭素原子を有し且つ随意に1個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケニル若しくはアルキニル基、O-アルキル、O-アルケニル若しくはO-アルキニル基、S-アルキル、S-アルケニル若しくはS-アルキニル基及びN-アルキル、N-アルケニル若しくはN-アルキニル基；次式：

#### 【化3】



(ここで、 $R_a$ 及び $R_b$ は同一であっても異なってもよく、水素原子又は12個までの炭素原子を有するアルキル基を表わす)の基；次式：

【化4】



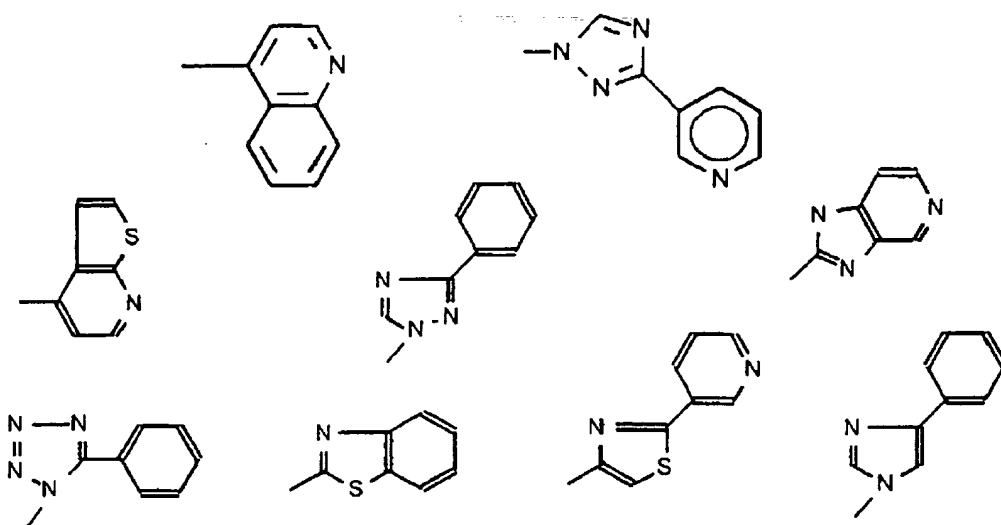
(ここで、 $R_3$ は12個までの炭素原子を有するアルキル基又は随意に置換されたアリール若しくはヘテロアリール基を表わす)

の基；カルボキシリックアリール、O-アリール若しくはS-アリール基、炭素環式アリール、O-アリール若しくはS-アリール基又は1個以上のヘテロ原子を含む五員若しくは六員のヘテロ環式アリール、O-アリール若しくはS-アリール基（これらは随意に前記の1種以上の置換基で置換されていてもよい）。

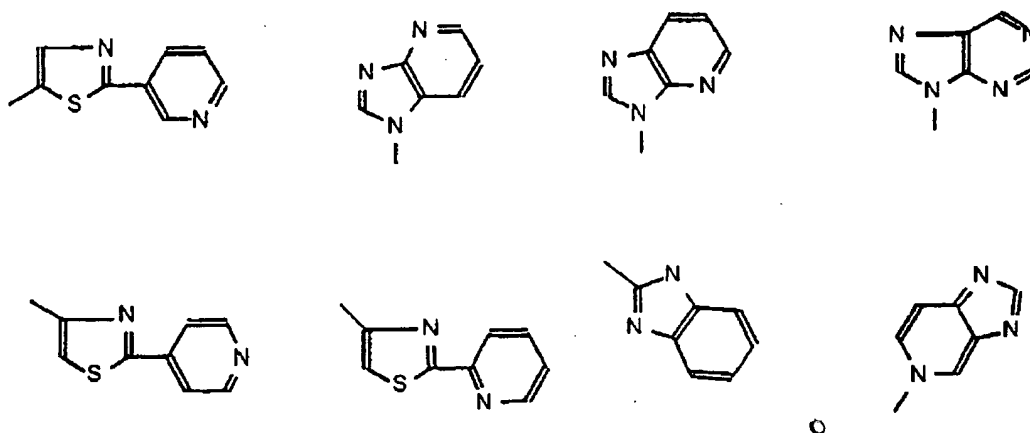
【0007】

挙げることができる好ましいヘテロ環は、特に次のものである。

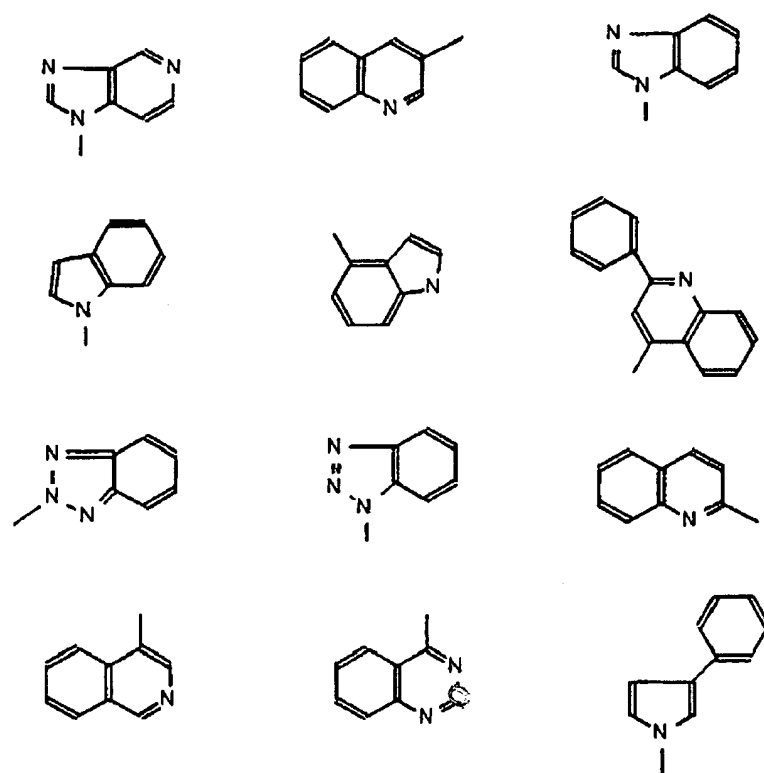
【化5】



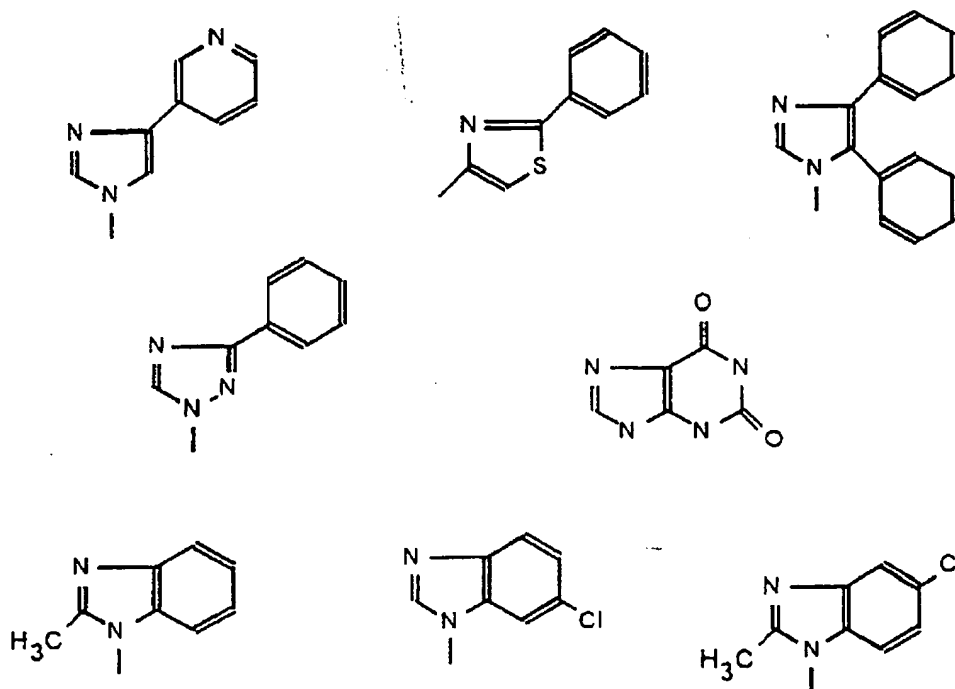
【化6】



## 【化7】



## 【化8】



並びにヨーロッパ特許第487411号、同第596802号、同第676409号及び同第680967号明細書において検討されているヘテロ環式基。これらの好ましいヘテロ環式基は、1個以上の官能基で置換されていてもよい。

#### 【0008】

ハロゲンは、弗素、塩素又は臭素原子を表わすのが好ましい。

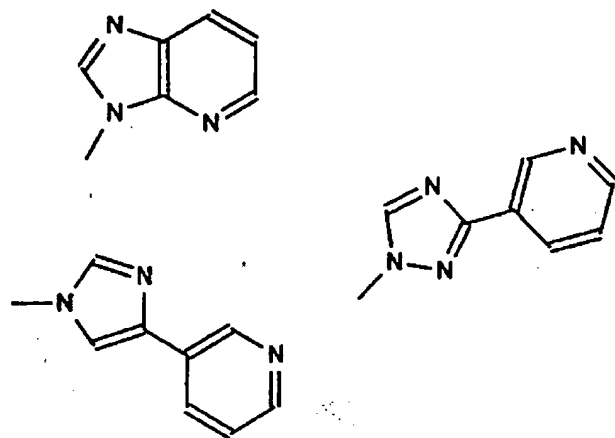
#### 【0009】

酸付加塩の例としては、酢酸、プロピオン酸、トリフルオル酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、(特に)ステアリン酸、エチルコハク酸又はラウリルスルホン酸と共に形成された塩を挙げることができる。

#### 【0010】

アリール基は、ヘテロ環式アリール基が好ましい。好ましいケトリドの例としては、Arが次式：

#### 【化9】



の基を表わす化合物を挙げることができる。

#### 【0011】

本発明の好ましい化合物の例としては、名称が次のものである式(I)の化合物を挙げることができる：

11, 12-ジデオキシ-3-デ [(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキソピラノシル) オキシ] -6-O-メチル-3-オキソ-12, 11- [オキシカルボニル- [2- [4- (3-ピリジル) -1H-イミダゾール-1-イル] エトキシ] メチル] イミノ] エリスロマイシン (化合物P) (国際出願公開WO98/25942号パンフレットの例2に記載) ；

11, 12-ジデオキシ-3-デ [(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキソピラノシル) オキシ] -6-O-メチル-3-オキソ-12, 11- [オキシカルボニル- [4- [3- (3-ピリジル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] ブチル] イミノ] エリスロマイシン (化合物P<sub>1</sub>) (ヨーロッパ特許公開第680967号の例35に記載) ；

11, 12-ジデオキシ-3-デ [(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキソピラノシル) オキシ] -2-フルオル-6-O-メチル-3-オキソ-12, 11- [オキシカルボニル- [4- [4- (3-ピリジル) -1H-イミダゾール-1-イル] ブチル] イミノ] エリスロマイシン (A異性体) (化合物P<sub>2</sub>) (ヨーロッパ特許公開第799833号の例3

に記載) ；

11, 12-ジデオキシ-3-デ [(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-  
-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキソピラノシル) オキシ] -6-O-メチル-3-  
-オキソ-12, 11- [オキシカルボニル- [4- [4- (3-ピリジル) -  
1H-イミダゾール-1-イル] プチル] イミノ] エリスロマイシン (化合物P  
3) (ヨーロッパ特許公開第680967号の例34に記載)。

#### 【0012】

特に有利なケトリドの例としては、ヨーロッパ特許公開第676409号、同  
第680967号及び同第799833号中の化合物を挙げることができる。

#### 【0013】

後記の実験の部において得られた結果によって示されるように、ケトリドは血  
小板凝集防止及び抗血栓症活性を示す。

かくして、本発明は、アテローム性動脈硬化症の結果として生じた脳血管障害  
、心筋梗塞及び不安定狭心症のような動脈性合併症を予防するための製薬組成物  
に関する。

#### 【0014】

クラミジア・ニューモニア (クラミジア肺炎桿菌、*Chlamydia pneumoniae*) 感  
染因子は人間のアテローム性動脈硬化症の進行において役割を果たすように思わ  
れる。

ケトリドはクラミジア・ニューモニアに対して活性がある。

#### 【0015】

結果として、それらのクラミジア・ニューモニアに対する感染防止特性と血小  
板凝集防止活性との組合せは、アテローム性動脈硬化症の進行及び血栓合併症を  
防ぐためにそれらを用いることを可能にする。

#### 【0016】

本発明はまた、前記のケトリドを含有する、アテローム性動脈硬化症と結びつ  
いた動脈血栓合併症を予防するための製薬組成物にも関する。

#### 【0017】

これらの組成物は、経口で、直腸経路で、非経口で、又は皮膚及び粘膜上への

局所的適用による局所経路で投与することができるが、経口投与が好ましい。

#### 【0018】

これらの組成物は固体又は液体であることができ、ヒトの医薬に通常用いられる製薬上の形、例えば単純錠剤、糖衣錠剤、ゼラチンカプセル、顆粒、座薬、注射用製剤、軟膏、クリーム又はジェルの形にすることができる。これらは、通常の方法によって調製される。活性成分は、これら製薬組成物に通常用いられる賦形剤、例えばタルク、アラビアゴム、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、カカオ脂、水性若しくは非水性ビヒクル、動物性若しくは植物性の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール類、各種の湿潤剤、分散剤又は乳化剤、及び保存剤と共に配合することができる。

#### 【0019】

これらの組成物はまた、使用時に好適な媒体（例えば非加熱滅菌水）中に溶解させるための粉末の形にすることもできる。

#### 【0020】

投与薬量は、処置される病気、対象とする患者、投与経路及び用いられる物質に応じて変えることができ、例えば化合物P、 $P_1$ 、 $P_2$ 又は $P_3$ について成人に対して経口投与する場合には1日当たり50～600mgの範囲であることができる。

#### 【0021】

##### 薬理学的研究

##### 生体外（インビトロ）血小板凝集

##### 原理

血小板凝集は、ボーン（Born）が見出した比濁分析（G. V. R. ボーン、アデノシン二リン酸塩による血液血小板の凝集及びその逆転、「Nature」誌、1962、194、927）により、血小板に富んだ血漿（PRP）に凝集剤を添加し、この血漿を通した光の透過を検出することによって測定される。血小板が凝集すれば血漿は透明になり、光の透過が大きくなる。

#### 【0022】

##### 血小板に富んだ血漿の調製

クエン酸ナトリウムを含有させた管中にウサギから心臓穿刺によって血液を取り出す（ウサギ1羽当たりに管3本）。血小板に富んだ血漿（PRP）を得るために、管を160Gにおいて10分間遠心分離にかける。上澄み（PRP）を採集し、ペレット（底部残留物、curot）を2000Gにおいて15分間再び遠心分離にかけて、血小板に乏しい血漿（PPP）を得る。PPPで希釈することによってPRPを血小板300000個/mm<sup>3</sup>±10%の濃度に調節する。Coulter ZMカウンターを用いてカウントを実施する。

#### 【0023】

##### 凝集

PRP 320マイクロリットルを含有させた管を予備インキュベーション孔中で+37℃において30分間インキュベートする。

完全凝集に相当する100%の光透過についてはPPPを用い且つ凝集なしに相当する0%の光透過については同じウサギから得られたPRPを用いて、血小板凝集計を校正する。

#### 【0024】

試験物質Pを40マイクロリットルの容量で添加する。2分間インキュベートした後に、凝集剤（10μMのADP、0.2mMのアラキドン酸ナトリウム又は20%g/ミリリットルのコラーゲン）を40マイクロリットルの容量で添加する。即座に凝集が始まり、プリンター上で見ることができる。

#### 【0025】

得られたプロット上で、凝集剤を添加する前のベースラインからの凝集曲線の高さ（cm）を測定し、次いで式 $10mV \div 2.5cm$ を用いてmV数（=1/OD）に変換する。

#### 【0026】

得られた結果は次の通りである。

#### 【表1】

生体外血小板凝集に対する化合物Pの効果  
アスピリンとの比較

アラキドン酸によって誘発される凝集の抑止率 + (%)		
濃度	化合物P *	アスピリン **
$10^{-7}M$	7	—
$10^{-6}M$	42	8
$10^{-5}M$	73	13
$5 \times 10^{-5}M$	—	85
$10^{-4}M$	90	100

+ ウサギ血小板を様々な濃度の化合物の存在下に置き、次いでアラキドン酸を0.2 mMの濃度で添加する。

\* n = 2 ウサギ

\*\* n = 4 ウサギ ( $5 \times 10^{-5}M$ の濃度については n = 2)

【0027】

前記の好ましい化合物P<sub>1</sub>、P<sub>2</sub>及びP<sub>3</sub>もまたこの生体外血小板凝集試験について良好な活性を示す。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR 98/02436

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL-UCLAF) 8 November 1995 cited in the application	
A	EP 0 676 409 A (ROUSSEL-UCLAF) 11 October 1995 cited in the application	
A	H. JOHNSON ET AL.: "Effects of some antibiotics on platelet function in vitro and in vivo." THROMB. RES., vol. 11, no. 2, 1977, pages 237-252, XP002068932	

---  
-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 1999

Date of mailing of the international search report

30/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 eponi,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/FR 98/02436

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>S. CRONBERG ET AL.: "Investigations on the effect of antimicrobial drugs on platelet aggregation in vitro and ex vivo."</p> <p>FOLIA HAEMATOL., vol. 111, no. 6, 1984, pages 725-734, XP002068933</p>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 98/02436

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 680967 A	08-11-1995	FR 2719587 A	10-11-1995
		AP 558 A	07-11-1996
		AT 172203 T	15-10-1998
		AU 684027 B	27-11-1997
		AU 2449995 A	29-11-1995
		BG 100951 A	29-08-1997
		BR 9507700 A	19-08-1997
		CA 2189271 A	09-11-1995
		CN 1151746 A	11-06-1997
		CZ 9603214 A	13-08-1997
		DE 69505296 D	19-11-1998
		ES 2122472 T	16-12-1998
		FI 964395 A	31-10-1996
		WO 9529929 A	09-11-1995
		HU 75698 A	28-05-1997
		JP 8053489 A	27-02-1996
		LV 11739 A	20-04-1997
		LV 11739 B	20-08-1997
		NO 964654 A	04-11-1996
		NZ 285416 A	27-07-1997
		PL 317071 A	03-03-1997
		SI 680967 T	28-02-1999
		SK 140296 A	08-04-1998
		US 5635485 A	03-06-1997
		ZA 9503501 A	02-05-1996
EP 676409 A	11-10-1995	FR 2718450 A	13-10-1995
		AP 587 A	29-04-1997
		AU 684939 B	08-01-1998
		AU 2310795 A	30-10-1995
		BG 61916 B	30-09-1998
		BG 100150 A	28-06-1996
		BR 9506147 A	16-04-1996
		CA 2164638 A	19-10-1995
		CN 1126997 A	17-07-1996
		CZ 9503223 A	14-08-1996
		FI 955913 A	08-12-1995
		WO 9527720 A	19-10-1995
		GB 2288174 A	11-10-1995
		HR 950217 A	31-08-1997
		HU 73772 A, B	30-09-1996
		JP 7278177 A	24-10-1995
		LV 11182 A	20-04-1996
		LV 11182 B	20-04-1997
		MD 663 F	31-01-1997
		NO 954942 A	07-02-1996
		NZ 284498 A	27-07-1997
		PL 311871 A	18-03-1996
		SK 154695 A	01-10-1996
		US 5656607 A	12-08-1997
		US 5760233 A	02-06-1998
		ZA 9502059 A	13-03-1996

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY,  
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I  
T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ  
, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K  
E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM  
, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  
, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN,  
CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, I  
L, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT  
, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL,  
RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, U  
S, UZ, VN, YU

【公報種別】 特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】 第 3 部門第 2 区分

【発行日】 平成 18 年 1 月 12 日 (2006.1.12)

【公表番号】 特表 2001-523644(P2001-523644A)

【公表日】 平成 13 年 11 月 27 日 (2001.11.27)

【出願番号】 特願 2000-520798(P2000-520798)

【国際特許分類】

【手続補正書】

【提出日】 平成 17 年 11 月 15 日 (2005.11.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 特許請求の範囲

【補正方法】 変更

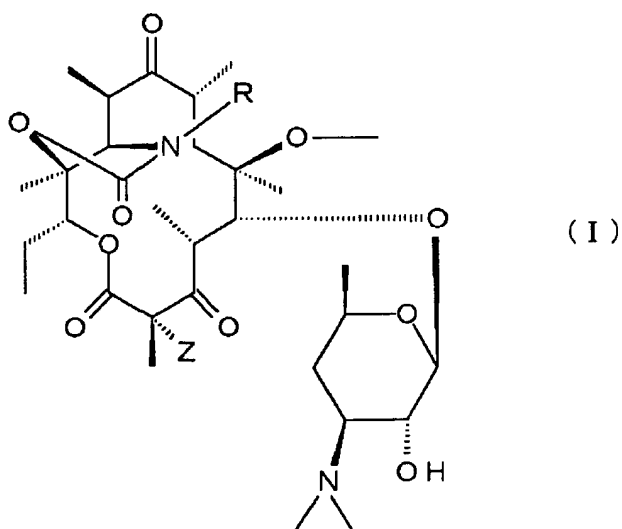
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アテローム性動脈硬化症と結びついた動脈血栓合併症を予防するための、少なくとも 1 種のケトリド又はその製薬上許容できる塩を含むことを特徴とする薬剤

。

【請求項 2】 前記ケトリドが次式 (I) :



{ここで、R は基  $(CH_2)_m O_n (X) Y A r$

(ここで、m は数 0 又は 1 を表わし、

n は数 0 又は 1 を表わし、

Xは基(NH)<sub>a</sub>、CH<sub>2</sub>又はSO<sub>2</sub>を表わし、ここでaは数0又は1を表わし、  
Yは基(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-(CH=CH)<sub>c</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>を表わし、ここでcは0又は1であり、b  
+ c + dは8以下であり、  
Arは随意に置換されたアリール又はヘテロアリール基を表わす)  
を表わし、

Zは水素又はハロゲン原子を表わす]  
に相当することを特徴とする、請求項1記載の薬剤。

【請求項3】 ケトリドが11, 12-ジデオキシ-3-デ [(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキソピラノシル) オキシ] -6-O-メチル-3-オキソ-12, 11-[オキシカルボニル-[ [2-[4-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-1-イル] エトキシ] メチル] イミノ] エリスロマイシンであることを特徴とする、請求項1又は2記載の薬剤。

【請求項4】 ケトリドが11, 12-ジデオキシ-3-デ [(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキソピラノシル) オキシ] -6-O-メチル-3-オキソ-12, 11-[オキシカルボニル-[4-[3-(3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] ブチル] イミノ] エリスロマイシンであることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の薬剤。

【請求項5】 ケトリドが11, 12-ジデオキシ-3-デ [(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキソピラノシル) オキシ] -2-フルオール-6-O-メチル-3-オキソ-12, 11-[オキシカルボニル-[4-[4-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-1-イル] ブチル] イミノ] エリスロマイシン(A異性体)であることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の薬剤。

【請求項6】 ケトリドが11, 12-ジデオキシ-3-デ [(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- $\alpha$ -L-リボヘキソピラノシル) オキシ] -6-O-メチル-3-オキソ-12, 11-[オキシカルボニル-[4-[4-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-1-イル] ブチル] イミノ] エリスロマイシンであることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の薬剤。

【請求項7】 ケトリドを1日当たり50～600mgの範囲の薬量で経口投与することを特徴とする、請求項1～6のいずれかに記載の薬剤。